

= US 5,964,794



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

# ⑯ Offenlegungsschrift

⑯ DE 196 30 563 A 1

⑯ Int. Cl. 5:  
A 61 N 1/05  
A 61 L 27/00

DE 196 30 563 A 1

⑯ Aktenzeichen: 196 30 563.2  
⑯ Anmeldetag: 19. 7. 96  
⑯ Offenlegungstag: 25. 9. 97

⑯ Innere Priorität:

196 13 002.6 21.03.96

⑯ Anmelder:

BIOTRONIK Meß- und Therapiegeräte GmbH & Co.  
Ingenieurbüro Berlin, 12359 Berlin, DE;  
Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der  
Wissenschaften e.V. Berlin, 80539 München, DE

⑯ Vertreter:

Christiansen, H., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 14195 Berlin

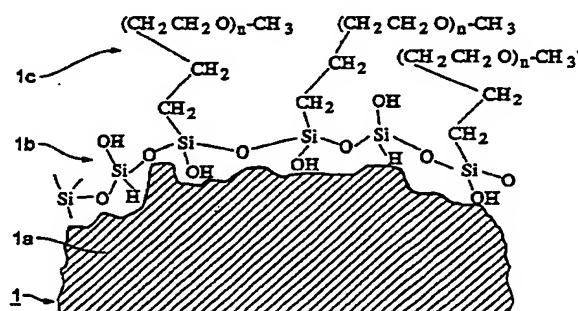
⑯ Erfinder:

Bolz, Armin, Dr.habil., 91058 Erlangen, DE; Fröhlich,  
Ronald, Dr., 91058 Erlangen, DE; Stelzle, Martin, Dr.,  
72762 Reutlingen, DE; Schmitt, Johannes, 65520 Bad  
Camberg, DE; Diederich, Anke, 55122 Mainz, DE;  
Cassier, Thorsten, 65510 Idstein, DE; Wagner,  
Roland, Dr., 12437 Berlin, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Implantierbare Stimulationselektrode

⑯ Implantierbare Stimulationselektrode zur Verwendung mit  
einem implantierbaren Gewebestimulator, insbesondere  
Herzschrittmacher, Defibrillator, Knochen- oder Neurosti-  
mulator, mit einem metallischen Trägerkörper und einer auf  
diesen aufgebrachten Beschichtung zur Verringerung der  
Elektrodenimpedanz und/oder zur Erhöhung der Gewebsver-  
träglichkeit, bei der eine im wesentlichen die gesamte  
äußere Oberfläche der Stimulationselektrode bildende, ul-  
tradünne, spezifisch funktionalisierte organische Beschich-  
tung vorgesehen ist, die aufgrund irreversibler Physisorption  
oder kovalenter Bindung an der darunterliegenden Oberflä-  
che haftet.



DE 196 30 563 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 07.97 702 039/556

19/23

## Beschreibung

- Die Erfindung betrifft eine implantierbare Stimulationselektrode der im Oberbegriff des Anspruchs 1 angegebenen Art.
- 5 Elektroden zur Stimulation von Körpergewebe mittels elektrischer Reize sind in großer Vielgestaltigkeit bekannt.
- Obgleich zur Übertragung elektrischer Ströme an lebendes Gewebe — ebenso wie an andere Objekte — aufgrund der erforderlichen guten Leitfähigkeit metallische Werkstoffe bei weitem am häufigsten eingesetzt werden, sind auch Elektroden bekannt, bei denen Elemente aus leitfähigen Polymeren vorgesehen sind — vgl. 10 etwa US 5,080,099, worin Hautelektroden mit Hydrogel-Kontaktelementen als Stimulationselektroden für einen externen Defibrillator und/oder Herzschrittmacher beschrieben werden.
- 15 Im Zuge der schnellen Entwicklung bei der Technik implantierbarer Herzschrittmacher und Defibrillatoren ist auch der Verfeinerung des Aufbaus und der optimalen Wahl des Materials für die zugehörigen implantierbaren Elektroden großes Augenmerk geschenkt worden. Eine Zusammenfassung der hierbei zu beachtenden physiko-chemischen Gesetzmäßigkeiten sowie Hinweise auf wesentliche Entwicklungen sowohl hinsichtlich Schrittmacherelektronen als auch hinsichtlich biokompatibler Werkstoffe aus dem Blickwinkel der Schrittmachertechnik bis Anfang der neunziger Jahre (einschließlich umfangreicher Quellenangaben) finden sich in M. Schaldach: *Electrotherapy of the Heart — Technical Aspects in Cardiac Pacing*, Springer 1992, S. 145 — 190.
- 20 Für den Gebrauchswert einer implantierbaren Stimulationselektrode — insbesondere einer solchen, die für den Langzeiteinsatz an einem Gewebestimulator mit einer erschöpfbaren Energiequelle gedacht ist und daher zu minimalem Energieverbrauch beitragen muß — sind eine hohe Elektrodenkapazität und damit niedrige Elektrodenimpedanz und ein möglichst hoher Grad an Biokompatibilität von herausragender Bedeutung.
- 25 In diesem Sinne hochentwickelte implantierbare Stimulationselektroden sind etwa in EP 0 453 117 A1 oder in WO 93/02739 beschrieben. Die erstgenannte Druckschrift beschreibt einen mehrschichtigen Elektrodenaufbau mit einem aus Faser- bzw. Drahtmaterial gepräten Platin-Grundkörper, einer Haftschicht, einer Pt-, C- oder 30 Al-Texturierungsschicht mit rauher Oberfläche und einer katalytisch wirkenden Pt- oder Pt/C-Deckschicht. In der letztgenannten Druckschrift ist eine wesentlich einfacher aufgebaute Stimulationselektrode beschrieben, die infolge einer inerten Beschichtung mit fraktaler Oberflächenstruktur eine sehr große aktive Oberfläche aufweist. Diese Elektrode besteht in einer vorteilhaften Ausführung aus einem Titan-Grundkörper mit einer Iridium-, Iridiumnitrid- oder Iridiumoxidbeschichtung.
- Auch bei weitgehend optimierten Elektroden der letztgenannten Art tritt nach der Implantation eine zeitweise Erhöhung der Reizschwelle aufgrund von Gewebsirritationen auf, die in dieser Phase zu einem erhöhten Energieverbrauch des Stimulators führt und u. U. — je nach Gerätetyp — aufwendige Einstellungskorrekturen erfordert.
- 35 Aus US 4 552 635 ist eine in eine offenzellige, mit einer speziellen Flüssigkeit gefüllte Polymermatrix eingeschlossene Referenzelektrode bekannt, die für Meßanordnungen zur in-vivo-Bestimmung des pH-Wertes gedacht ist. Diese Elektrode ist keine Stimulationselektrode und als solche auch nicht einsetzbar.
- Der Erfundung liegt die Aufgabe zugrunde, eine implantierbare Stimulationselektrode der eingangs genannten Gattung anzugeben, mit der Gewebsirritationen nach der Implantation und speziell ein damit einhergehender Reizschwellenanstieg vermieden werden können.
- 40 Diese Aufgabe wird durch eine Stimulationselektrode mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.
- Die Erfindung schließt den Gedanken ein, auf der Oberfläche einer implantierbaren Stimulationselektrode eine organische Schicht vorzusehen, die die unspezifische Adsorption biologischer Makromoleküle verhindert oder zumindest entscheidend reduziert und wahlweise spezifisch funktionalisiert oder funktionalisierbar ist. Ein solcher Effekt, der zu einer neuen Qualität von Biokompatibilität bei gleichzeitigem Erhalt einer hohen Phasengrenzkapazität und damit geringen Elektrodenimpedanz führt, ist mit den bekannten Stimulationselektroden mit metallischer oder anorganischer Oberfläche nicht erreichbar. Unter einer "organischen Schicht" wird im weiteren auch ein solche mit Siliziumatomen subsumiert, wie sie etwa durch Reaktion mit Silanen gebildet werden kann.
- 45 Eine praktisch potentiell bedeutsame zusätzliche Funktionalisierung besteht darin, daß die organische Schicht Sondenmoleküle (z. B. Enzyme) aufweist derart, daß die Stimulationselektrode als Biosensorelektrode wirken kann.
- Eine weitere wichtige Funktionalisierung besteht darin, daß die organische Schicht einen medizinischen Wirkstoff, insbesondere eine entzündungshemmendes Medikament, aufweist, der aus der organischen Schicht diffusions- oder lösungsgesteuert austragbar ist. Insbesondere kann der medizinische Wirkstoff im wesentlichen 50 zwischen Teilschichten eines mehrschichtigen Aufbaus eingebettet sein.
- Die organische Schicht ist ultradünn, d. h. ihre Schichtdicke liegt im Bereich zwischen 1 und 100 nm, in bestimmten Ausführungen (etwa als Polyelektrolyt-Multischicht) bevorzugt im Bereich zwischen 3 und 50 nm.
- Zur Gewährleistung vorteilhafter elektrischer Eigenschaften, speziell einer geringen Beeinflussung der hohen Phasengrenzkapazität hochentwickelter Stimulationselektroden auch bei größeren Schichtdicken im o.g. Bereich wird die organische Schicht in einer vorteilhaften Ausführung so ausgebildet, daß sie eine relative Dielektrizitätskonstante von größer als 100, insbesondere von größer als 300, aufweist. Bei sehr geringen Schichtdicken können auch Schichten mit relativ niedriger Dielektrizitätskonstante eingesetzt werden.
- In einer Ausprägung des Erfindungsgedankens hat die organische Beschichtung eine durch im wesentlichen laterale Polymerisation gebildete polymere Netzstruktur, in einer anderen Ausprägung ist sie kovalent an die darunterliegende Oberfläche gebunden. Auch eine Kombination beider Schichtbildungsmechanismen ist möglich.
- Für die funktionelle Modifizierung der Elektrodenoberfläche sind zwei grundsätzliche Oberflächenmodifizie-

rungsverfahren anwendbar:

1. Mehrstufig

a) Modifizierung der Oberfläche mit noch reaktiven Substanzschichten mit Dicken im Nanometermaßstab, wobei die Substanzen mittels chemischer Bindung oder "mechanischer" Verankerung (Physisorption) auf der Oberfläche fixiert werden. Die aufgebrachten niedermolekularen oder polymeren Substanzschichten weisen bevorzugt folgende reaktive Strukturen auf: 5

—RNH<sub>2</sub>, —RN(H)Alkyl, —RCH=CH<sub>2</sub>, —RC≡CH, —RC≡CR—, —RCHO (Aldehyd),  
—RCH<sub>2</sub>Hal, —RCH<sub>2</sub>SH, —RCH<sub>2</sub>OH, —RCH(OH)R—, RC(O)Hal (Säurehalogenid), —RN=C=O, RSiH,  
—RSO<sub>2</sub>Hal, 10



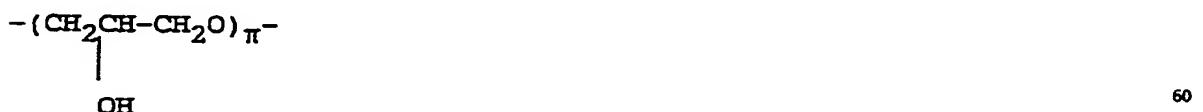
b) Weitere Umsetzung der reaktiven Struktur mit geeigneten hydrophilen Komponenten des prinzipiellen Aufbaus [K][Hydrophil], wobei [K] bevorzugt 30



—RNH<sub>2</sub>, —RN(H)Alkyl, —RCH=CH<sub>2</sub>, —RC≡CH, —RC≡CR—, —RCHO (Aldehyd),  
—RCH<sub>2</sub>Hal, —RCH<sub>2</sub>SH, —RCH<sub>2</sub>OH, —RCH(OH)R—, RC(O)Hal (Säurehalogenid),  
—RN=C=O, —RSiH, —RSO<sub>2</sub>Hal 45

und [Hydrophil] bevorzugt Polyoxyalkyleneinheiten, besonders bevorzugt ausgehend vom Ethylenoxid oder Propylenoxid oder deren Mischungen bedeuten.

Es liegt im Rahmen der Erfindung, daß die hydrophilen Polyoxyalkyleneinheiten mit Hydroxylgruppen (—OH), kurzkettenigen Oxyalkylgruppen (z. B. —OCH<sub>3</sub>, —OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, —OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) oder Aminogruppen (z. B. —NH<sub>2</sub>) terminiert sind. Es liegt weiter im Rahmen der Erfindung, daß die Polyoxyalkyleneinheiten ersetzt werden durch hydroxylterminierte Alkylstrukturen. Es ist ebenfalls möglich, die Polyoxyethyleninheiten mit sekundären Hydroxylgruppen zusätzlich zu hydrophilieren, z. B. ausgehend vom Glycidol. Die ideale Struktur ist: 50



Die Größe von [Hydrophil], d. h. die durchschnittliche Anzahl von Oxyalkyleinheiten bzw. Hydroxylstellen je Bindungsstelle kann sehr leicht dem Verwendungszweck angepaßt werden. Es kann genügen, eine hydrophile Einheit (Oxyalkylen, Hydroxyl) vorzusehen, wogegen es in bestimmten Fällen zweckmäßig ist, auf der Oberfläche bis zu 100 Einheiten und mehr chemisch zu fixieren. Gewöhnlich werden 3 bis 20, bevorzugt 5 bis 10 Einheiten pro chemischer Bindungsstelle fixiert. 60

Die Oberflächendichte von reaktiven Strukturen aus a) ist unkritisch. Die Größe (Molekulargewicht) von

[Hydrophil] kann in einfacher Weise an die vorhandene Ankerdichte angepaßt werden. Eine geringe Dichte von reaktiven Strukturen nach Stufe a) kann durch die chemische Fixierung besonders großer Blöcke [Hydrophil] ausgeglichen werden, ohne daß die proteinabweisenden Eigenschaften verschlechtert werden. Liegt eine hohe Dichte von reaktiven Strukturen vor, so erreicht man auch mit kleinen Einheiten [Hydrophil] vollständige

5 Bedeckung.

Es liegt ebenfalls im Rahmen der Erfindung, daß bei der Umsetzung der reaktiven Struktur gemäß a) mit der hydrophilen Komponente [K]-[Hydrophil] eine verzweigte Gesamtstruktur gebildet wird, wenn die hydrophile Komponente den Aufbau [Hydrophil]<sub>1</sub>-[K]-[Hydrophil]<sub>2</sub> aufweist.

Die Auswahl der Partner für die Reaktionsschritte a) und b) erfolgt einerseits mit Blick auf die beabsichtigte

10 Verankerungsart auf der Oberfläche und andererseits die beabsichtigte Bindungsart zwischen der ersten, noch reaktiven Substanzschicht und der Substruktur [K].

Bevorzugte Verknüpfungsprinzipien zwischen der noch reaktiven ersten Substanzschicht und [K] sind:

- Alkylierung von Aminen mit Epoxiden und Alkyhalogeniden
- 15 — Synthese von Schiff'schen Basen/Enaminen aus primären/sekundären Aminen und Aldehyden
- Synthese von Carbonsäureestern/Carbonsäureamiden aus Carbonsäureanhydriden/Carbonsäurehalogeniden/Lactonen und Hydroxil-/Aminderivaten
- Synthese von Sulfonsäureestern/Sulfonamiden aus Sulfonsäurehalogeniden und Hydroxyl-/Aminderivaten
- 20 — Synthese von Carbaminsäure- und Harnstoffderivaten aus Isocyanaten und Hydroxyl-/Aminderivaten
- Synthese von Sulfiden aus Alkyhalogeniden und Natriumsulfid bzw. Alkyhalogeniden und Thiolen
- Synthese von Disulfidbrücken
- Si-C Bindungsknüpfung durch katalytische oder radikalische Hydrosilylierung von Alkenen oder Alkinen mit H-Si funktionalisierten Verbindungen.

25 Einzelheiten der Synthesedurchführungen können der einschlägigen chemischen Fachliteratur (z. B. Organikum, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1988; B. Marcinec, Comprehensive Handbook on Hydrosilylation, first edition, Pergamon Press, 1992) entnommen werden.

## 30 2. Einstufig

Es kann bevorzugt sein, bereits hydrophil funktionalisierte Komponenten in einem Schritt auf die Substratoberfläche aufzubringen. Als wertvoll erweisen sich in diesem Zusammenhang hydroxyl- oder polyoxyalkylfunktionalisierte Halogen- oder Alkoxy silane. In Abhängigkeit vom Dampfdruck und der chemischen Natur der Substratunterlage erfolgt die Auswahl der mono-, di- oder trifunktionalisierten Silane und auch der Auftrags-technologie (z. B. Gasphasenbeschichtung, Tauchbeschichtung).

In einer vorteilhaften Ausführung hat die organische Beschichtung einen durch sukzessive Adsorption eines anionischen und eines kationischen Polyelektronen getebildeten mehrschichtigen Aufbau, wobei sie insbesondere zwischen 10 und 50 Paare (Aufbau A-B-A-B...) oder Tripel (Aufbau A-B-C-A-B-C...) eines anionischen und eines kationischen Schichtbildners aufweist.

40 In von den Erfindern genauer untersuchten, in zweckmäßiger Weise unter Nutzung kommerziell leicht erhältlicher Verbindungen gebildeten Schichtaufbauten werden als Schichtbildner Polystyrensulfonat (Kurzbezeichnung PSS) bzw. Polystyrensulfonat-Natriumsalz (Na-PSS) oder Poly-4-vinylbenzyl (N,N-diethyl-N-methyl)ammoniumjodid als anionischen Polyelektronen (Verbindung A) und Polyvinylsulfonat oder ein Polyvinylsulfonat-Kaliumsalz oder ein Polyallylamin bzw. Polyallylamin-Hydrochlorid (PAH) als kationischen Polyelektronen (Verbindung B) und aufweist. In einer vorteilhaften Tripel-Schicht kann als Verbindung C Poly-(1-(4-(3-carboxy-4-hydroxyphenylazo)benzensulfonamid)-1,2-ethandiyil)-Natriumsalz (PAZO) eingesetzt werden.

45 Die äußerste Schicht kann insbesondere ein ungeladenes Polymeres, beispielsweise Polyethylenoxid oder Bisamino-Polyethylenglykol, aufweisen.

50 Gute Haftung der organischen Schicht und gleichzeitig eine hohe Phasengrenzkapazität sind in vorteilhafter Weise mit einer Ausführung der Stimulationselektrode erreichbar, bei der die unter der organischen Schicht liegende Oberfläche eine ausgeprägte Oberflächenrauhigkeit bzw. -porosität aufweist, so daß die effektive Physisorptions-Oberfläche um mindestens eine Größenordnung größer als die sich aus der geometrischen Grundform der Stimulationselektrode ergebende Oberfläche ist. Besonders bevorzugt ist dabei eine fraktale Oberflächengeometrie, mit der die effektive Physisorptions-Oberfläche um zwei bis drei Größenordnungen gegenüber der sich aus der geometrischen Grundform der Stimulationselektrode ergebenden Oberfläche vergrößert werden kann.

55 Ein Elektrodenaufbau mit vorteilhaften Eigenschaften ergibt sich nach den Untersuchungen der Erfinder zudem, wenn zwischen dem metallischen Trägerkörper und der organischen Schicht eine nichtmetallische Schicht, insbesondere eine Kohlenstoff, ein Carbid, Nitrid oder Carbonitrid aufweisende Schicht, vorgesehen ist. Als solche ist eine Schicht aus Iridiumnitrid oder Iridiumoxid brauchbar, alternativ kann aber auch eine Unterlage aus metallischem Iridium vorgesehen sein.

60 Die organische Schicht selbst kann eine in Kontakt mit dem Trägerkörper stehende und die Haftung an diesem vermittelnde erste Teilschicht aufweisen. Diese Teilschicht kann hinsichtlich der Reaktivität an den Trägerkörper angepaßt sein. Zur Erreichung einer spezifischen Funktionalisierung – insbesondere für zusätzliche Verwendungen der Elektrode – wird an die reaktiven Gruppen eine der gewünschten physiologischen Wirkung entsprechend gewählte Verbindung, insbesondere als Ligand, spezifisch gebunden. In speziellen Fällen sind beide Funktionen aber auch in einer homogenen Schicht realisierbar.

Von großer Bedeutung für den üblichen Einsatz einer Stimulationselektrode sind Ausbildungen, bei denen die äußere Oberfläche der organischen Schicht gegenüber der unspezifischen Adsorption von Bio-Makromolekülen passiviert ist — etwa indem sie Polyethylenglykol aufweist — oder bei denen sie Mittel zur Steuerung der Benetzungbarkeit, insbesondere eine Moleküle mit einer OH-, COOH- oder NH<sub>2</sub>-Endgruppe aufweisende Verbindung zur Erhöhung der Benetzungbarkeit oder eine eine CH<sub>3</sub>-Gruppe oder eine perfluorierte Alkylkette aufweisende Verbindung zur Verringerung der Benetzungbarkeit, aufweist. 5

Die erfundungsgemäße Stimulationselektrode wird in zweckmäßiger Weise auf der Basis an sich bekannter Elektroden bzw. Trägerkörper hergestellt, auf die bzw. den die ultradünne organische Schicht durch eine Gasphasenreaktion oder aus der Lösung abgeschieden wird. Zur Gewährleistung einer hohen Haftfestigkeit trägt — neben der Wahl eines geeigneten Trägers im Sinne der oben angegebenen Spezifikationen — im ersten Fall bei, daß die Gasphasenreaktion in zwei Schritten ausgeführt wird, wobei der zweite Schritt im Vakuum und bei gegenüber der ersten Stufe (Physisorption aus einem Materialgas und/oder kovalent Anbindung) erhöhte Temperatur zum Bewirken einer Desorption von unreagierten, nicht in der Schicht oder an der Oberfläche fixierten Molekülen (hydrolysierten Molekülen, kleinen Oligomeren) aus der im ersten Schritt angelagerten organischen Schicht durchgeführt wird. 10 15

Vor der Gasphasenreaktion kann eine Dehydatisierung der Oberfläche des Trägerkörpers — der ggfs. noch eine Reinigung vorgelagert ist — zweckmäßig sein, um eine kovalente Anbindung der Schicht an den Träger zu fördern, die durch Wassermoleküle behindert würde.

Insbesondere für Schichten mit spezifischer Funktionalisierung ist ein Zwei-Stufen-Verfahren in einem anderen Sinne vorteilhaft: In einer ersten Verfahrensstufe wird eine Schicht mit reaktiven Gruppen auf die Oberfläche des Trägerkörpers abgeschieden und in einer zweiten Verfahrensstufe an die reaktiven Gruppen eine der gewünschten physiologischen Wirkung angepaßte Verbindung kovalent gebunden. Die zweite Stufe kann im Rahmen des Fabrikationsprozesses im engeren Sinne liegen, sie kann aber auch zu Beginn des Einsatzes der Elektrode in spezieller chemischer Umgebung — also vom eigentlichen Fabrikationsprozeß losgelöst — folgen. Da die Elektrode funktionell erst nach dieser zweiten Stufe fertiggestellt ist, ist diese dennoch dem Herstellungsverfahren zuzurechnen. 20 25

Vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet bzw. werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung der bevorzugten Ausführung der Erfindung anhand der Figuren näher dargestellt. Es zeigen:

Fig. 1a und 1b eine Prinzipdarstellung zur Erläuterung des Aufbaus einer implantierbaren Stimulationselektrode nach einer Ausführungsform der Erfindung, 30

Fig. 2 eine Prinzipdarstellung zum Aufbau einer implantierbaren Stimulationselektrode nach einer weiteren Ausführungsform,

Fig. 3a bis 3c eine Prinzipdarstellung des Aufbaus einer Polyelektrolyt-Multischicht bei einer weiteren Ausführungsform der Erfindung, 35

Fig. 4a bis 4c schematisch die chemische Struktur von einigen Verbindungen, die in Polyelektrolyt-Multischichten gemäß Fig. 3 eingesetzt werden,

Fig. 5 und 5a eine schematische Querschnittsdarstellung des distalen Endes einer unipolaren Herzschrittmacher-Elektrodenleitung mit einem Elektrodenkopf gemäß einer Ausführungsform der Erfindung,

Fig. 6 eine Prinzipdarstellung einer bipolaren Herzschrittmacher-Elektrodenanordnung, in der eine Ausführung der erfundungsgemäßen Stimulationselektrode eingesetzt ist, 40

Fig. 7 eine Prinzipdarstellung zu einer Sensorelektrode nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung und

Fig. 8 eine Prinzipdarstellung zu einer entzündungshemmenden Elektrode nach einer weiteren Ausführungsform der Erfindung, 45

Fig. 1a und zeigt in einer Prinzipdarstellung den Aufbau einer implantierbaren Stimulationselektrode 1 mit einem (ausschließlich im Querschnitt dargestellten) Iridium-Träger 1a mit aufgerauhter Oberfläche und einer an dieser Oberfläche adsorbierten, lateral vernetzten ultradünnen Polysiloxanschicht 1b.

Die Polymerschicht 1b wird auf dem in üblicher Weise hergestellten Trägerkörper 1a in einem mehrstufigen Vakuum-/Gasphasenprozeß in einem beheiz- und evakuierbaren Glas-Reaktor erzeugt. Zunächst wird für eine Stunde bei 60°C die Oberfläche des gereinigten Trägerkörpers entwässert, danach in einem ersten Reaktionsschritt — ebenfalls bei 60°C — in einer Argon und Trichlorsilan als Materialgas enthaltenden Atmosphäre während 1–2 Stunden eine Silylierung der Oberfläche ausgeführt, und schließlich wird in einem zweiten Reaktionsschritt nach Evakuierung des Reaktors die Elektrode bei 100–200°C behandelt, um eine Desorption der im ersten Schritt lediglich physisorbierten, nicht fest in die Schicht eingebundenen Moleküle des Silylierungsmittels zu erreichen. 50 55

Fig. 1b zeigt die mittels einer zusätzlichen Polyethylenglykol(PEG)-Schicht 1c funktionalisierte Elektrode. Anstelle von PEG kann hier auch Polyethylenoxid (PEO) eingesetzt werden.

Fig. 2 gibt eine Prinzipdarstellung einer gegenüber Fig. 1 im Trägerkörper modifizierten Stimulationselektrode 1'. Hier ist ein Titanträger 1a' mit glatter Oberfläche zunächst durch einen vorgelagerten Gasphasenprozeß mit einer Iridiumschicht 1b' mit fraktaler Oberflächengeometrie versehen, die eine sehr große Adsorptionsfläche für die anschließend (etwa auf die oben beschriebene Weise) aufgebrachte Polysiloxanschicht 1c' als Haftsicht liefert. Eine Funktionalisierungsschicht kann analog Fig. 1B vorgesehen sein. 60

Besonders vorteilhafte elektrische Eigenschaften und ausgeprägte Biokompatibilität werden nach Untersuchungen der Erfinder durch eine Derivatisierung mit polyethylenglykolterminierten Molekülen erhalten, beispielsweise indem die Polysiloxanschicht noch mit (1) einem Allyl-Epoxid und schließlich einer Bisamino-Polyethylenglykol-Deckschicht oder (2) mit einer Allyl-PEG-Schicht versehen wird. 65

Die Fig. 3a bis 3c geben — in stark vereinfachter grafischer Darstellung der Verbindungen, die nicht deren

tatsächliche räumliche Struktur in der Lösung oder nach der Adsorption wiedergeben soll — eine Prinzipdarstellung der ersten Schritte des Aufbaus einer Polyelektrolyt-Multischicht als organische Schicht bei einer weiteren Ausführungsform.

An eine (etwa mittels Cysteamin) mit positiven Oberflächenladungen belegte metallische Oberfläche lagert sich, etwa beim Eintauchen in eine Lösung von Poly(styrensulfonat)-Natriumsalz ( $M = 100.000$ , Konzentration  $1,01 \times 10^{-2}$  monomol/l, NaCl-Konzentration ca. 2,0 mol/l), zunächst — wie in Fig. 3a und 3b dargestellt — als anionischer Polyelektrolyt A Polystyrensulfonat (PPS) an, wobei die Schichtdicke nach ca. 20 min 45 Å (4,5 nm) beträgt. Nach Abwaschen mit hochreinem Wasser wird das Substrat in eine zweite Lösung mit Poly(allylamin)-Hydrochlorid ( $M = 50.000 - 65.000$ , Konzentration  $1,05 \times 10^{-2}$ , NaCl-Konzentration ca. 2,0 mol/l) eingetaucht, die den kationischen Polyelektrolyten Poly(allylamin) (PAH) enthält, der sich — wie in Fig. 3b und 3c gezeigt — als Verbindung B anlagert. Hierbei beträgt nach ca. 20 min die Schichtdicke ca. 7 Å (0,7 nm). Ein AB-Paar bzw. eine Wiederholeinheit der adsorbierten Struktur hat demnach eine "Gitterkonstante" von etwas über 50 Å (5 nm), was durch Untersuchung der Kleinwinkel-Röntgenstreuung bestätigt wurde. Wiederholungen der Eintauchvorgänge führen in analoger Weise zur Adsorption weiterer Schichten A und B bzw. weiterer Wiederholeinheiten. Bei den Untersuchungen der Erfinder erwiesen sich Schichtzahlen zwischen 30 und 40 als praktikabel. Die einzelnen Schichtdicken können über die Salz-Zugabe nach Bedarf gesteuert werden.

Als Verbindung A wurde auch erfolgreich Poly(vinylsulfat) (PVS) als Natriumsalz ( $M = 245.000$ ) eingesetzt, wobei sich — unter spezieller Einstellung der Lösung — mit PAH z. B. eine Paar-Schichtdicke von ca. 13,5 Å (1,35 nm) ergab. Auch kombinierte Schichtaufbauten, beispielsweise aus mehreren PSS/PAH-Paaren und anschließend einigen PVS/PAH-Paaren sind in vorteilhafter Ausführung der Erfindung realisierbar.

Bei einer modifizierten Verfahrensführung wird — auf grundsätzlich dieselbe Weise wie oben beschrieben — als dritte Verbindung C noch Poly-(1-(4-(3-carboxy-4-hydroxyphenoxyazo)benzensulfonamid)-1,2-ethandiyil) (PAZO) als Natriumsalz (Konzentration  $9,8 \times 10^{-3}$  monomol/l, NaCl-Konzentration 0,1 mol/l) eingesetzt. Die Wiederholeinheit umfaßt hier folglich ein Tripel ABC.

Die Fig. 4a bis 4c zeigen schematisch die chemische Struktur der oben genannten Verbindungen, die in Polyelektrolyt-Multischichten gemäß Fig. 3 eingesetzt werden.

Die Fig. 5 und 5a zeigen in einer schematischen Querschnittsdarstellung das distale Ende einer unipolaren Herzschrittmacher-Elektrodenleitung 10. Es handelt es hier um eine unipolare Noppenelektrode mit einem zylinderförmigen Grundkörper 11 aus Titan aufweisenden Kopf. Der zylinderförmige Grundkörper 11 weist eine aus Iridiumnitrid (IrN) bestehende Oberflächenbeschichtung 12 auf, die mittels Kathodenzerstäubung (reaktives Sputtern) auf den Grundkörper aufgebracht ist. Die Elektrode weist eine gewendelte, elektrisch leitende Zuleitung 13 auf, die mit einer elektrisch isolierenden Ummantelung 5 aus Silikon versehen ist. An die Silikonummantelung angeformt sind nach rückwärts (proximal) gerichtete flexible Befestigungselemente (Finnen) 15a und 15b, welche zur Fixierung der Elektrode im Herzen dienen, wobei die Oberfläche des Grundkörpers in Kontakt mit der Herzinnenwandung gehalten wird. Der Grundkörper 11 ist mittels eines hohlzylindrischen Ansatzes 16 über die Zuleitung 13 geschoben und dort befestigt.

In Fig. 5a ist ein Ausschnitt (Detail A in Fig. 1) der aktiven Oberfläche vergrößerten wiedergegeben. Wie aus der Darstellung ersichtlich ist, wird durch die (unmaßstäblich vergrößerte) fraktale räumliche Geometrie der im mikroskopischen Bereich stengel- bzw. blumenkohlartig gewachsenen Beschichtung 12 eine wesentliche Vergrößerung der aktiven Oberfläche erzielt. Die erzielte Oberflächenvergrößerung beträgt infolge geeigneter Wahl der Verfahrensparameter des Sputterverfahrens zwei bis über drei Größenordnungen, bezogen auf die Oberfläche eines glatten Zylinders mit den Abmessungen des Grundkörpers 11. An die IrN-Beschichtung 12 ist nach einem oder oben beschriebenen Verfahren eine organische Schicht 17 mit wenigen Nanometern Schichtdicke adsorbiert, die die elektrischen Eigenschaften der Beschichtung 12 praktisch nicht beeinträchtigt, aber den Reizschwellenverlauf während des Einwachsens der Elektrode 10 an der Herzwand deutlich positiv beeinflußt.

Die Schicht kann beispielsweise eine nach dem zweistufigen Verfahren erzeugte SiH + Allylglycidether + Bis-AminoPEO-Schicht sein, die auf folgende Weise gebildet wird:

Eine Charge fraktal mit Iridium beschichteter Elektroden wird mit hochreinem Wasser 5—10 Min. ultrabeschallt und mit Argon trockengeblasen. In einem Gasphasenreaktor werden die Elektroden 30 Min. bei  $60^\circ\text{C}$  und  $p = 0,1 - 1$  mbar getrocknet, bevor bei  $60 - 90^\circ\text{C}$  Trichlorsilan verdampft wird. Die Elektroden werden für 60...120 min mit der Trichlorsilanatmosphäre inkubiert. Danach wird die Trichlorsilanzufuhr abgesperrt und evakuiert, um lediglich physisorbiertes Material zu desorbiieren. Mit ESCA wurde nachgewiesen, daß dieser Prozeß ein Polysiloxannetzwerk auf der Iridumelektrode erzeugt. Dieses ist fest mit der Elektrode verbunden und hält auch weiteren Reaktionsschritten in organischen Lösungsmitteln bei höherer Temperatur stand.

Die mit einem Polyhydrogensiloxannetzwerk überzogenen Elektroden werden unter Argon in einem Kolben vorgelegt. 100 ml Allylglycidether und 0,5 ml eines 3% Pt enthaltenden Lamoreaux-Katalysators werden zugeropft. Der Ansatz wird für 8 h auf  $100^\circ\text{C}$  erhitzt, wobei unter Si-C Bindungsknüpfung die Fixierung des Allylglycidether an der Oberfläche erfolgt. Nach Beendigung der Reaktion werden die Elektroden mit Methanol abgespült. Anschließend werden die Elektroden in einer Lösung aus 100 ml Methanol und 10 g O,O-Bis(2-amino-propyl)-polyethylenglykol (Molekulargewicht ca. 1900 g/mol) für 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Elektroden werden anschließend erneut mit Methanol gespült.

Fig. 6 zeigt — in einer wiederum stark vereinfachten Darstellung — einen Einkammer-Bedarfsschrittmacher 100, der über eine bipolare Elektrodenleitung EL mit einer Spitzenelektrode E1 und einer Ringelektrode E2 einerseits zum Abführen von natürlichen Herzaktionen und zum anderen zur bedarfsweisen Abgabe von Stimulationsimpulsen mit der rechten Herzkammer V eines Herzens H verbunden ist.

Als wesentliche Steuerbaugruppen des Schrittmachers 100 sind ein Mikroprozessor 101, dem in üblicher Weise eine Telemetrieinheit 102 sowie ein Programmspeicher 103 und ein Datenspeicher 104 zugeordnet sind, sowie eine Controller-/Zeitsteuereinheit 105 gezeigt. Eine Lithiumbatterie 106 dient zur Stromversorgung der

Schrittmacherkomponenten und führt über eine Pumpsteuerschaltung 110 einer Ausgangsstufe 107 Stimulationsenergie zu. Die Ausgangsstufe umfaßt – wie durch den mit 107a bezeichneten Kondensator symbolisiert – eine Speicherkondensatoranordnung zur Speicherung elektrischer Energie zur Erreichung einer gegenüber der Batteriespannung erhöhten Stimulationsamplitude. Zwischen dem Mikroprozessor 101, der Telemetrieinheit 102, der Controller-/Zeitsteuereinheit 105 und der Ausgangsstufe 107 ist ein Daten- und Steuersignalbus dargestellt. Mit den Elektroden E1, E2 ist in üblicher Weise eine Eingangsstufe 108 verbunden, die in Datensignalverbindung mit einem Steuereingang der Controller-/Zeitsteuereinheit 105 steht. Dieser ist eingangsseitig ferner eine Oszillatorschaltung 109 zugeordnet. Ausgangsseitig ist die Controller-/Zeitsteuerschaltung – neben den über die Busleitung realisierten Verbindungen – mit einem Steuereingang der Pumpsteuerschaltung 110 verbunden. Die Stimulationsimpulserzeugung und -abgabe und die meisten weiteren Betriebsabläufe werden bei dieser Anordnung in an sich bekannter Weise gesteuert, so daß diesbezüglich keine spezielle Erläuterung erforderlich ist.

Die Ausführung der Elektroden E1, E2 mit einer organischen Schicht gemäß den weiter oben gegebenen Spezifikationen ermöglicht einen Betrieb des Schrittmachers mit im wesentlichen konstanter Abfühlempfindlichkeit und Stimulationsenergie auch während des Zeitraums des Einwachsens der Spitze der Elektrodenleitung EL in die Herzwandung. Die organische Beschichtung verhindert das Auftreten von Gewebeirritationen bzw. Entzündungen, die bei herkömmlichen Elektroden erhebliche temporäre Reizschwellenerhöhungen zur Folge haben können. Dadurch werden Neueinstellungen der Sensing-Verstärkung und/oder der Stimulationsamplitude verzichtbar und der Pumpstrom – und damit der Batterieverbrauch – in dieser Phase verringert, womit sich insgesamt ein vereinfachter Einsatz und höhere Lebensdauer des Schrittmachers ergeben.

Es besteht auch die Möglichkeit, durch Einbau geladener biologischer Moleküle in die organische Beschichtung – speziell als "Ersatz" für eine oder mehrere Schichten in einer Polyelektrolyt-Multischicht oder durch kovalente Ankopplung an reaktive Gruppen der Schicht über Seitengruppen der Moleküle – eine biologisch/physiologische Funktion zu realisieren und gleichzeitig die betreffenden Moleküle sicher zu immobilisieren.

Dies ist beispielhaft in Fig. 7 skizziert, in der mit Ziffer 1a wiederum der Trägerkörper, mit 1b" eine Haftschiicht, mit 1c" z. B. Enzym-Moleküle und mit 1d eine PEG-Terminierungsschicht bezeichnet sind. Ein Beispiel hierfür ist der Einbau von Glucoseoxidase zur Realisierung einer amperometrisch wirkenden Biosensorelektrode zur Glucosebestimmung.

Eine weitere Funktionalisierungsmöglichkeit stellt Fig. 8 dar, in der in Form einer Prinzipskizze die Einlagerung eines (als solchen bekannten) entzündungshemmenden Wirkstoffs 1c''' in eine relativ dicke Polyelektrolyt-Multischicht mit hoher Dielektrizitätskonstante 1b''' auf einer Elektrodenoberfläche 1a gezeigt ist. Der Austritt des Wirkstoffs aus der als Depot wirkenden organischen Schicht ist – wie mit den Pfeilen symbolisiert ist – diffusionsgesteuert.

Die Erfindung beschränkt sich in ihrer Ausführung nicht auf die vorstehend angegebenen Ausführungsbeispiele. Vielmehr ist eine Vielzahl von Varianten denkbar, welche vom dargelegten Grundgedanken der Erfindung auch in anders gearteten Ausführungen Gebrauch machen.

#### Patentansprüche

1. Implantierbare Stimulationselektrode (1; 1'; 10; E1, E2) zur Verwendung mit einem implantierbaren Gewebestimulator (100), insbesondere Herzschrittmacher, Defibrillator, Knochen- oder Neurostimulator, mit einem metallischen Trägerkörper (1a, 1a'; 11) und einer auf diesen aufgebrachten Beschichtung (1b; 1b', 1c'; 1b'', 1d; 1b'''; 12, 17) zur Verringerung der Elektrodenimpedanz und/oder zur Erhöhung der Gewebeverträglichkeit, dadurch gekennzeichnet, daß eine im wesentlichen die gesamte äußere Oberfläche der Stimulationselektrode bildende, dünne, spezifisch funktionisierte organische Beschichtung (1b; 1c'; 1b'', 1d; 1b'''; 17) vorgesehen ist, die aufgrund irreversibler Physisorption oder kovalenter chemischer Bindung an der darunterliegenden Oberfläche fest haftet.
2. Implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung (1b; 1c') eine durch im wesentlichen laterale Polymerisation gebildete polymere Netzstruktur aufweist.
3. Implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung einen durch sukzessive Adsorption eines anionischen und eines kationischen Polyelektrolyten (A, B) gebildeten mehrschichtigen Aufbau (1b'') aufweist.
4. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Schicht (1b') Sondenmoleküle (1c'), insbesondere Enzymmoleküle, aufweist derart, daß die Stimulationselektrode als Biosensorelektrode wirken kann.
5. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Schicht (1b'') einen medizinischen Wirkstoff (1c'''), insbesondere ein entzündungshemmendes Medikament, aufweist, der aus der organischen Schicht diffusions- oder lösungsgesteuert austragbar ist.
6. Implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 3 oder 4 und Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der medizinische Wirkstoff (1c''') im wesentlichen zwischen Teilschichten des mehrschichtigen Aufbaus (1b'') eingebettet ist.
7. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der organischen Beschichtung im Bereich zwischen 1 und 100 nm liegt.
8. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der Ansprüche 3 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung zwischen 2 und 50 Paare oder Tripel eines anionischen und eines kationischen Schichtbildners aufweist.

9. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der Ansprüche 3 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung einander abwechselnde Schichten A aus Polystyrensulfonat bzw. Polystyrenulfonat-Natriumsalz oder Poly-4-vinylbenzyl (N,N-diethyl-N-methyl)ammoniumjodid und B aus Polyvinylsulfonat bzw. Polyvinylsulfonat-Kaliumsalz oder einem Polyallylamin bzw. Polyallylamin-Hydrochlorid aufweist.
- 5 10. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der Ansprüche 3 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Schicht (1b; 1b'') an der äußeren Oberfläche durch einen ungeladenen Polymeren (1c; 1d), insbesondere Polyethylenoxid oder Polyethylenglykol, terminiert ist.
- 10 11. Implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 10 und einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Sondenmoleküle (1c'') im wesentlichen unterhalb des ungeladenen Polymeren (1d) in die organische Schicht eingebettet sind.
- 15 12. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung eine relative Dielektrizitätskonstante von größer als 100, insbesondere von größer als 300, aufweist.
13. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die darunterliegende Oberfläche eine derartige Oberflächenrauhigkeit bzw. -porosität aufweist, daß die effektive Physisorptions-Oberfläche um mindestens eine Größenordnung größer als die sich aus der geometrischen Grundform der Stimulationselektrode ergebende Oberfläche ist.
- 20 14. Implantierbare Stimulationselektrode nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die darunterliegende Oberfläche eine fraktale Oberflächengeometrie aufweist derart, daß die effektive Physisorptions-Oberfläche um zwei bis über drei Größenordnungen größer als die sich aus der geometrischen Grundform der Stimulationselektrode ergebende Oberfläche ist.
- 15 25 15. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem metallischen Trägerkörper (11) und der organischen Beschichtung (17) eine nichtmetallische Schicht (12), insbesondere eine Kohlenstoff-, ein Oxid, Carbid, Nitrid oder Carbonitrid aufweisende Schicht, vorgesehen ist.
16. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem metallischen Trägerkörper (1a'; 11) und der organischen Schicht (1c'; 17) eine Schicht (1b'; 12) aus Iridium, Iridiumnitrid oder Iridiumoxid vorgesehen ist.
- 30 17. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Beschichtung eine nicht-organische polymere Teilschicht (1b), insbesondere eine Polysiloxanschicht, aufweist.
18. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Schicht reaktive Gruppen aufweist, an die mindestens eine an eine gewünschte physiologische Funktion angepaßte Verbindung, insbesondere als Ligand, spezifisch gebunden ist.
- 35 19. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Oberfläche (1c; 1d) der organischen Schicht eine Passivierung bezüglich einer Adsorption von biologischen Makromolekülen und Zellen bewirkt.
20. Implantierbare Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Oberfläche der organischen Schicht eine Verbindung zur Steuerung der Benetzbarkeit, insbesondere eine Moleküle mit einer OH-, COOH- oder NH<sub>2</sub>-Endgruppe aufweisende Verbindung zur Erhöhung der Benetzbarkeit oder eine eine CH<sub>3</sub>-Gruppe oder eine perfluorierte Alkylkette aufweisende Verbindung zur Verringerung der Benetzbarkeit, aufweist.
- 40 21. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Bildung der organischen Beschichtung eine Schichtabscheidung durch Gasphasenreaktion auf den Trägerkörper umfaßt.
- 45 22. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Gasphasenreaktion in zwei Schritten ausgeführt wird, wobei der zweite Schritt im Vakuum und bei gegenüber dem ersten Schritt erhöhter Temperatur zum Bewirken einer Desorption von nicht kovalent gebundenen oder nicht polymerisierten Bestandteilen der im ersten Schritt angelagerten Schicht durchgeführt wird.
- 50 23. Verfahren zur Herstellung einer implantierbaren Stimulationselektrode nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Bildung der organischen Beschichtung ein Eintauchen in mindestens eine Lösung einer Schichtbildner-Verbindung zur Abscheidung auf den Trägerkörper umfaßt.
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß in einer ersten Verfahrensstufe eine Schicht mit reaktiven Gruppen auf die Oberfläche des Trägerkörpers abgeschieden und in einer zweiten Verfahrensstufe an die reaktiven Gruppen eine an die gewünschte physiologische Funktion angepaßte Verbindung kovalent gebunden wird.
- 55 25. Verfahren nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß nach der ersten Verfahrensstufe ein Eintauchen in eine Lösung mit Komponenten ausgeführt wird, deren Reaktion mit den reaktiven Gruppen eine gewünschte Funktionalisierung der organischen Schicht ergibt.
- 60 26. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß vor Einleitung der Abscheidungsreaktion, insbesondere zur Bildung einer Polysiloxan-Teilschicht, eine Dehydatisierung der Oberfläche des Trägerkörpers ausgeführt wird.

Hierzu 7 Seite(n) Zeichnungen

**- Leerseite -**

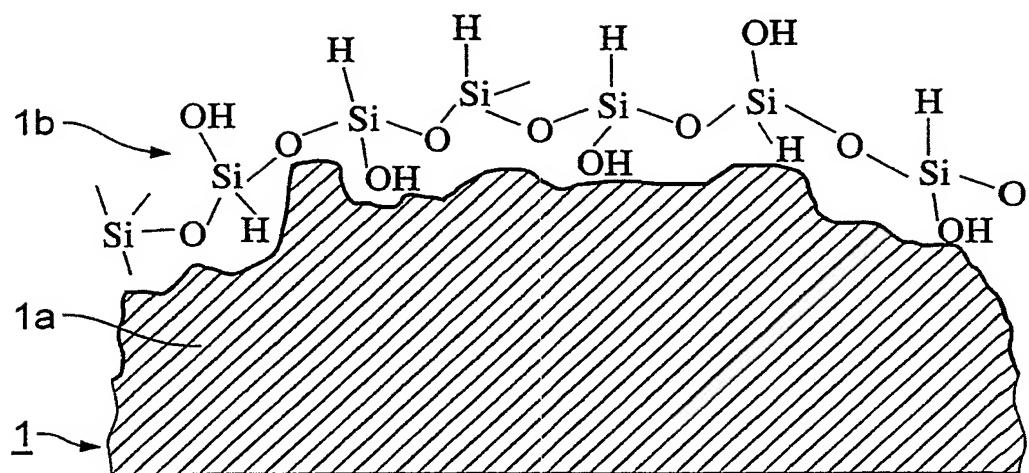


Fig. 1A

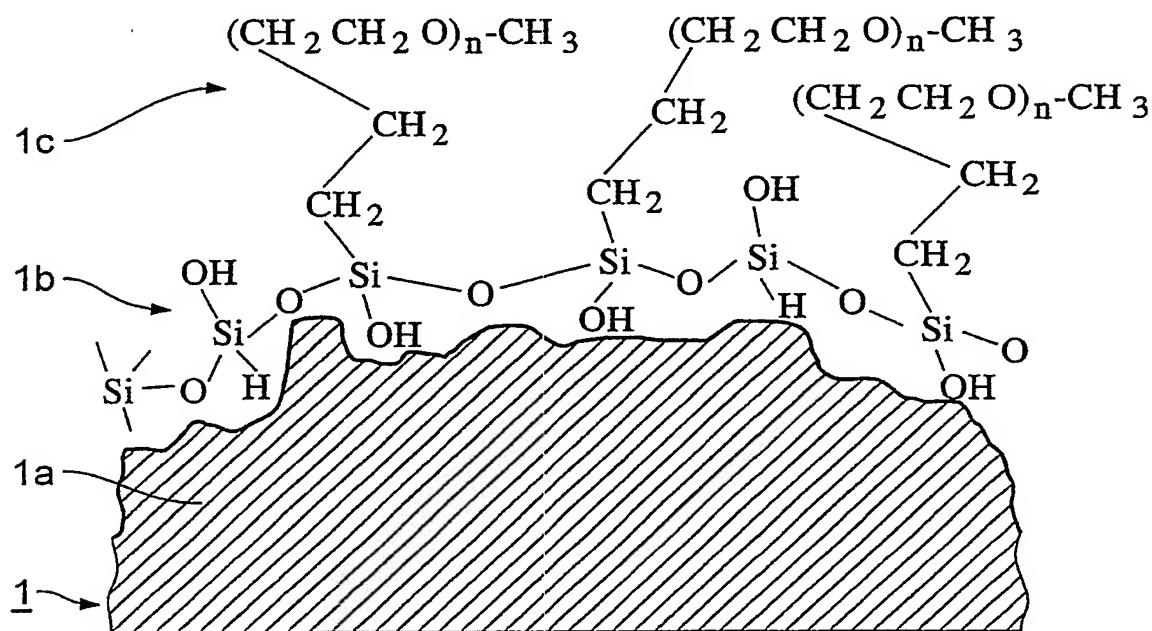


Fig. 1B

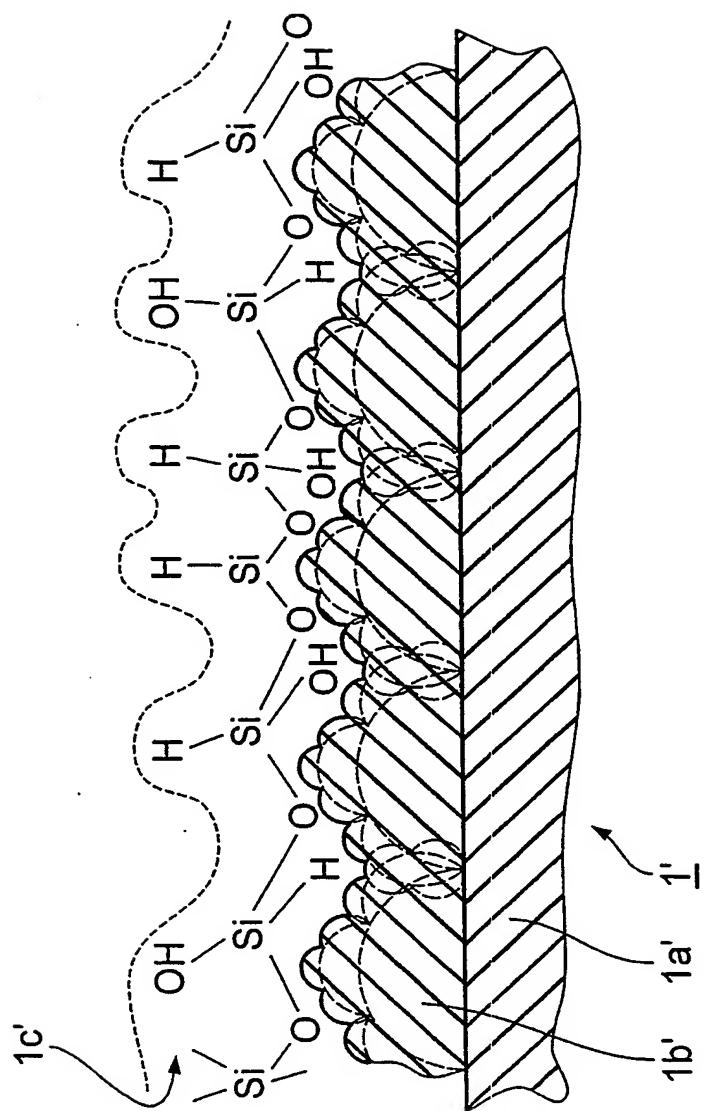


Fig.2

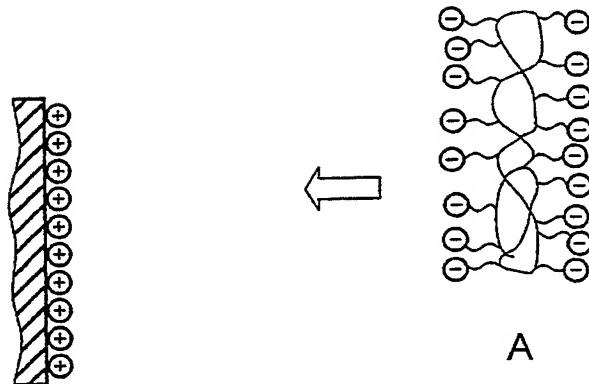


Fig.3a

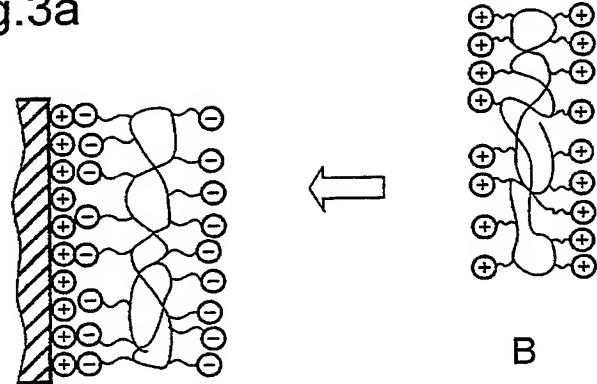


Fig.3b

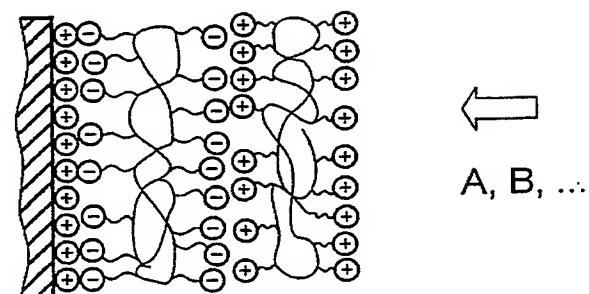


Fig.3c

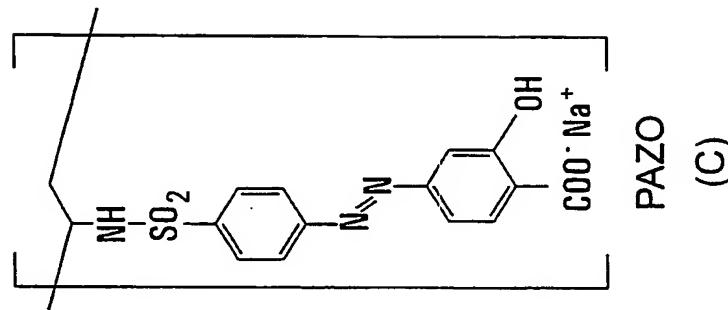


Fig.4c

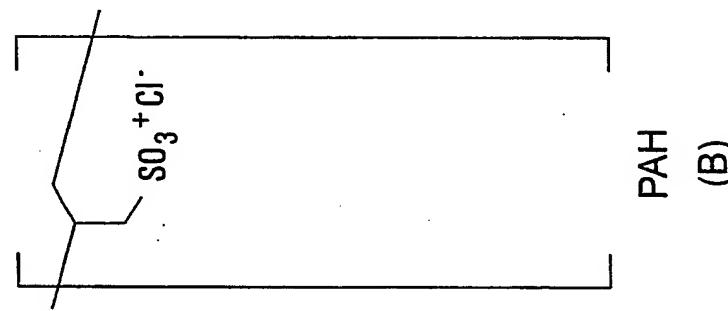


Fig.4b

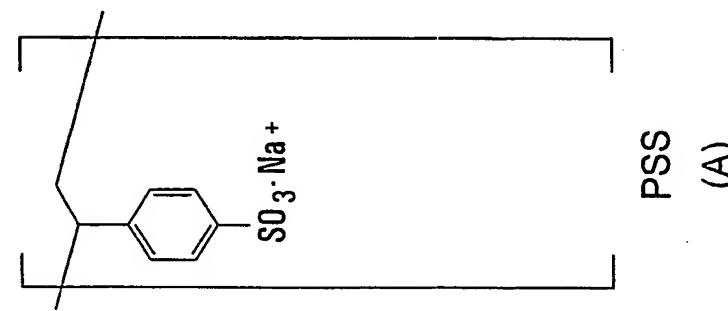


Fig.4a

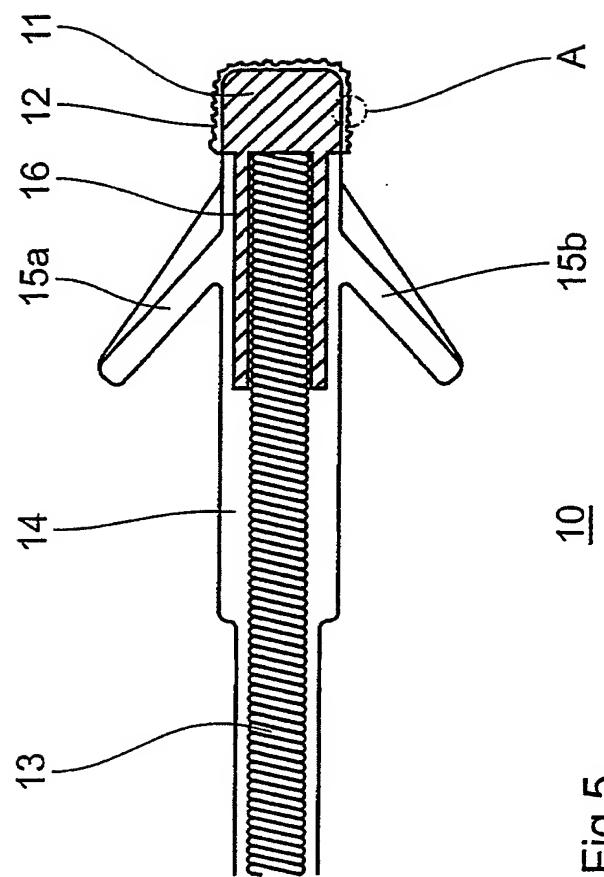


Fig.5

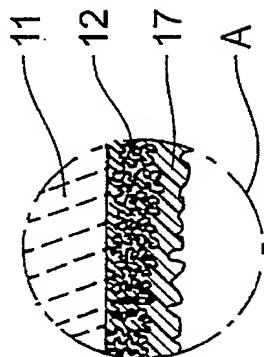
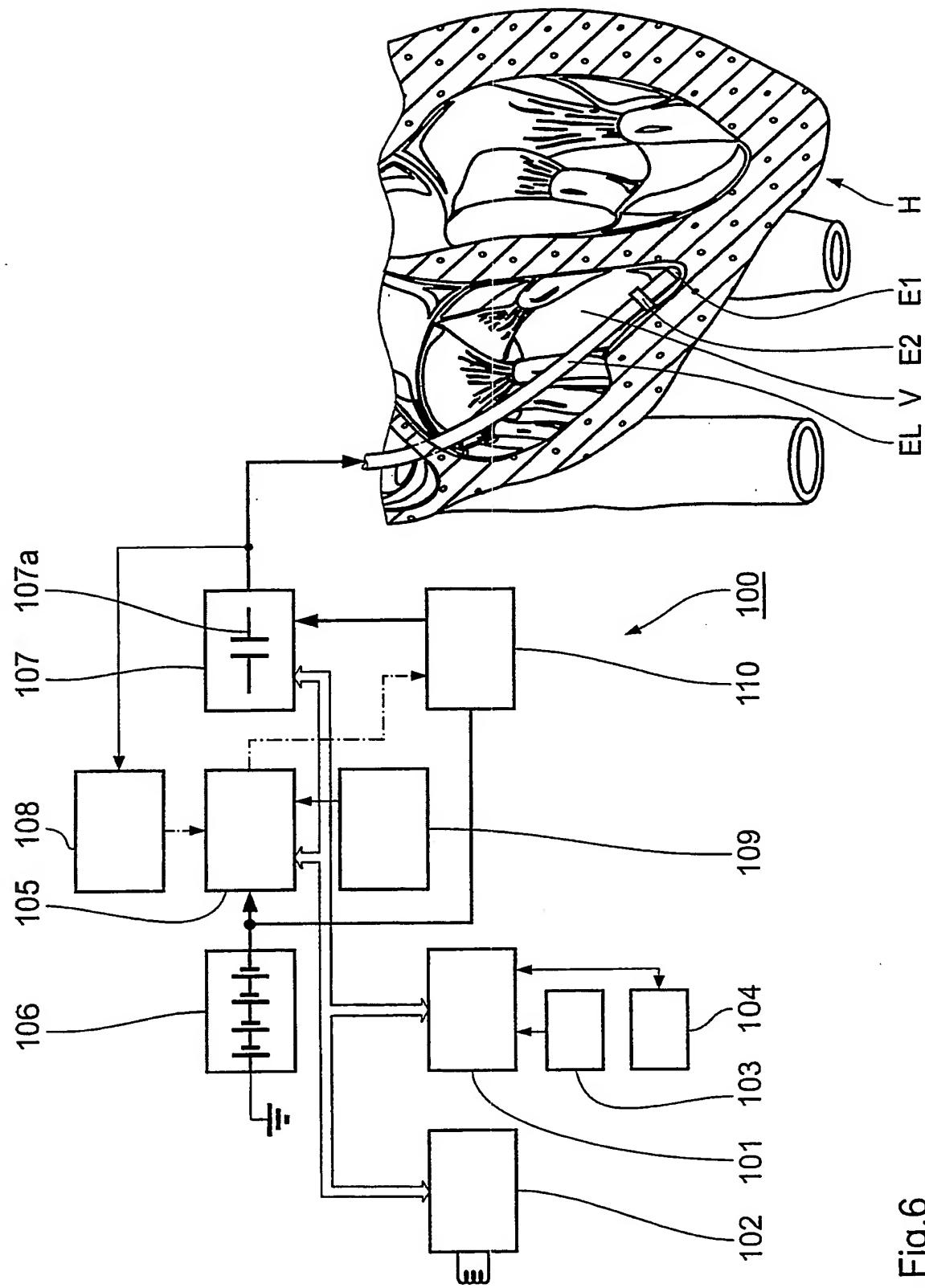


Fig.5a



五

702 039/556

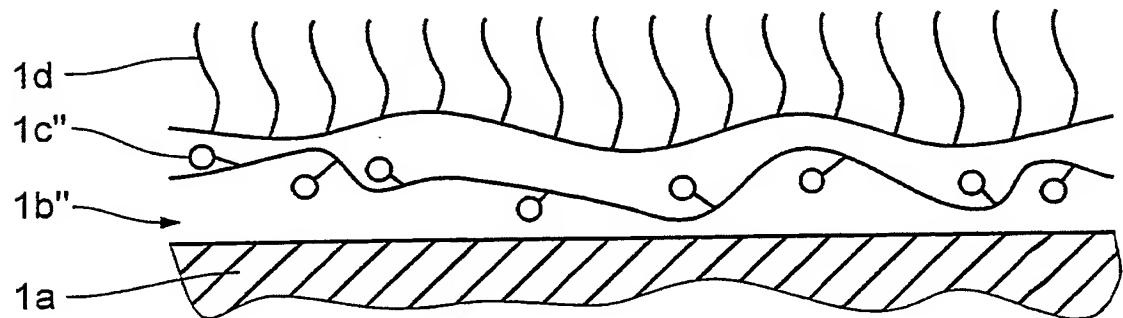


Fig.7

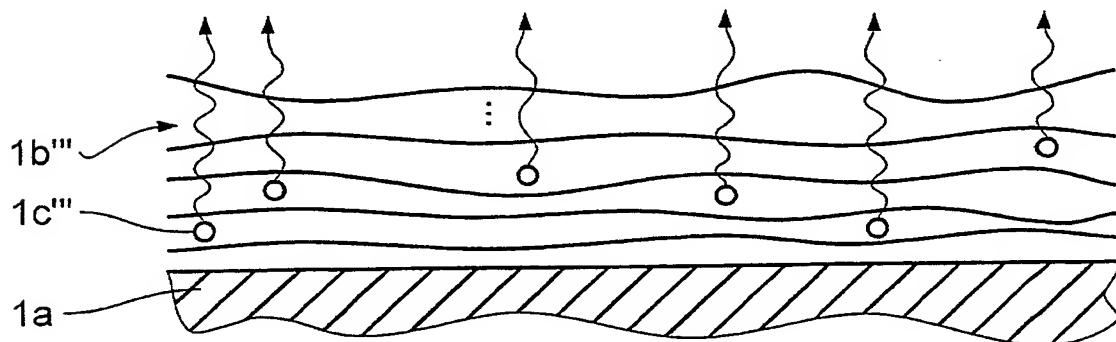


Fig.8